



TITLE:

Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kaji, Seiji

CITATION:

Kaji, Seiji. Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21015>

RIGHT:

journal側より揭示される論文にStem Cell Reportsの出典に関するfull referenceが含まれていることが求められています。Seiji Kaji, Takakuni Maki, Hisanori Kinoshita, Norihito Uemura, Takashi Ayaki, Yasuhiro Kawamoto, Takahiro Furuta, Makoto Urushitani, Masato Hasegawa, Yusuke Kinoshita, Yuichi Ono, Xiaobo Mao, Tran H. Quach, Kazuhiro Iwai, Valina L. Dawson, Ted M. Dawson, Ryosuke Takahashi. "Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy" Stem Cell Reports, Volume 10, Issue 2, 2018, 356-365, <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.12.001>.(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213671117305301>)

京都大学	博士（医学）	氏 名	梶 誠児
論文題目	Pathological Endogenous α -Synuclein Accumulation in Oligodendrocyte Precursor Cells Potentially Induces Inclusions in Multiple System Atrophy（オリゴデンドロサイト前駆細胞内の内因性 α -シヌクレインの異常蓄積が多系統萎縮症における封入体形成をもたらす可能性がある）		
（論文内容の要旨）			
<p>多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)は進行性にパーキンソニズム、小脳失調、及び自律神経障害をきたす神経変性疾患である。発症後の予後は6～10年で、現在まで予後改善効果を示す薬剤が存在しない神経難病である。</p> <p>MSA 患者脳においては、オリゴデンドロサイト(oligodendrocyte, OLG)内にαシヌクレイン(α-syn)の異常蓄積が生じ、Glial Cytoplasmic Inclusion(GCI)と呼ばれる。α-syn は神経細胞に豊富に発現する一方で、正常な OLG におけるα-syn の発現の有無は明らかではなく、MSA 患者脳にて OLG 内に蓄積するα-syn の起源は不明である。</p> <p>GCI は神経細胞変性に先立って出現し、MSA 発症に深く関わると考えられる。OLG はミエリン鞘を形成し、有髄神経の跳躍伝導を促進するだけでなく、神経栄養因子を産生・分泌することで神経保護に寄与している。OLG の損傷時には、近傍のオリゴデンドロサイト前駆細胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)が OLG に分化することでその機能が代償される。OPC は成人脳全体に5～8%の割合で分布・存在する。本研究は OPC と OLG の初代培養細胞を用いた実験により GCI 形成に関わるα-syn の起源を理解し、MSA の発症機序を解明することを目的としている。</p> <p>第一に神経細胞においては高分子体であるα-syn pre-formed fibril (PFF)を添加することで封入体形成が生じるという既報告をもとに、本研究ではラットから作成した OPC と OLG にヒト遺伝子組み換えα-syn PFF を投与した。その結果、α-syn 陽性細胞内封入体は OPC において観察されたが、OLG には観察されなかった。興味深いことに OPC における封入体は 1)内因性（ラット細胞由来）α-syn を含み高分子化していること、2)PFF を投与しない条件と比較して著明な内因性α-syn の上昇がみられることが判明した。</p> <p>続いて内因性α-syn 発現亢進の機序を考察するため、α-syn 遺伝子である <i>Snca</i> の mRNA 量を比較したが、α-syn PFF 投与による mRNA レベルの変化はみられなかった。一方で、p62 蛋白の発現上昇がみられ、オートファジー・リソソーム分解系の異常が内因性α-syn 上昇に寄与していることが示唆された。また、α-syn PFF を投与した OPC の RNA-seq 解析の結果、神経細胞やオリゴデンドロサイトの機能維持に関わる様々な遺伝子発現に変化がみとめられた。</p> <p>最後に、封入体形成した OPC に分化誘導因子を添加し培養するとα-syn 陽性封入体を有する OLG への分化がみられた。これらの細胞ではミエリン形成に関わる蛋白の発現が低下していた。さらに、α-syn 陽性封入体を保有する OLG 細胞由来の調整培養液をラット神経細胞に添加し、神経細胞の生存・機能を WST アッセイ、NeuN・MAP2 を用いた細胞免疫染色により検討した。その結果、α-syn PFF 投与後に分化誘導を行った OLG では、正常な OLG と比較して神経細胞に対する保護効果が減弱することが示唆された。</p> <p>以上の実験結果は、1) GCI 形成においてα-syn の起源がオリゴデンドロサイト系細胞に由来している可能性を示唆し、2)OLG 内のα-syn 陽性封入体形成が神経変性の原因となりうることを明らかにした点で新規性が高く、MSA の病態解明・治療法開発の上で重要な知見であるといえる。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>本研究は多系統萎縮症（MSA）患者脳の細胞病態であるオリゴデンドロサイト系細胞内のα-シヌクレイン（α-syn）陽性封入体に関して、初代培養細胞レベルでの細胞病態の再現と異常蛋白蓄積の機序解明を試みたものである。</p> <p>申請者らはラット脳からオリゴデンドロサイト前駆細胞（oligodendrocyte precursor cell, OPC）及びオリゴデンドロサイト(oligodendrocyte, OLG)の初代培養細胞を作成し、病原性を有すると考えられるα-syn pre-formed fibril (PFF)の投与実験を行った。その結果、α-syn の細胞内蓄積が OPC では観察される一方で OLG においては認められなかった。そしてα-syn の細胞内蓄積には OPC に内在するα-syn が寄与すること、オートファジーによる分解不全が関与することが示唆された。さらにα-syn 陽性封入体を有する OPC の分化誘導を通じて、MSA 患者脳で観察されるような OLG 内α-syn 陽性封入体を再現した。このプロセスにより作成された病的な OLG は健常な OLG と比較して髄鞘形成に関わる蛋白質発現が低下し、細胞上清を介した神経細胞保護効果が減弱することも示された。</p> <p>以上の研究は MSA 脳の OLG 系細胞内での封入体形成メカニズム、及びその結果としてもたらされる神経変性の機序解明に貢献し、今後の治療法開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成30年3月5日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			